

УДК 614.21:362.147:618.9+616.345]-006:575

**ФОРМИРОВАНИЕ ГРУПП РИСКА ПО НАСЛЕДСТВЕННЫМ ОПУХОЛЯМ
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА**С.Э. Савицкий¹, С.А. Ляликов², В.А. Басинский², О.Е. Кузнецов¹

1 – УОЗ «Гродненская областная клиническая больница»

2 – УО «Гродненский государственный медицинский университет»

В Гродненской области проживают более 11 тысяч человек с повышенным риском заболевания наследственными формами рака. Выявление таких людей позволит диагностировать опухоли на ранних этапах и эффективно их лечить. С этой целью в УОЗ «Гродненская областная клиническая больница» создан Центр диагностики наследственных опухолей. На основании литературных данных, а также статистического анализа информации, накопленной в областном онкологическом регистре, разработаны критерии отбора лиц для генетического обследования и выявления предрасположенности к развитию рака молочной железы и толстого кишечника. Разработана тактика диспансерного наблюдения за людьми с высоким риском возникновения опухолей.

Ключевые слова: рак молочной железы, рак толстого кишечника, генетическая предрасположенность, BRCA1, BRCA2, диспансерное наблюдение.

More than 11 thousand people with a high risk of hereditary cancer live in the Grodno region. The detection of such people will help to diagnose tumors at early stages and treat them successfully. For this purpose the Center for Hereditary Tumors Diagnostics was established in the healthcare facility "Grodno Regional Clinical Hospital". On the basis of literature data as well as the statistical analysis of the information gathered in the regional cancer register the selection criteria of individuals for genetic examination and detection of predisposition to breast and large intestine cancer have been developed. An approach to regular medical check-up of people with a high risk of tumors has been developed.

Key words: breast cancer, large intestine cancer, genetic predisposition, BRCA1, BRCA2, regular medical check-up.

Проблема онкологических заболеваний остается приоритетной для современного общества. По прогнозам ВОЗ, заболеваемость и смертность онкологическими заболеваниями во всем мире возрастет в 2 раза за период с 1999 года по 2020 год: с 10 до 20 млн. новых случаев и с 6 до 12 млн. регистрируемых смертей. Учитывая, что в развитых странах наблюдается тенденция к замедлению роста заболеваемости и снижению смертности от злокачественных опухолей, то понятно, что основной прирост придется на развивающиеся страны. К сожалению, и нам следует ожидать серьезное увеличение как заболеваемости, так и смертности от рака в ближайшее время. Когда мы говорим рак, то подразумеваем более чем 100 различных разновидностей этой болезни. Наиболее частыми формами злокачественных опухолей у нас являются рак легкого, органов пищеварения, молочной железы, половых органов [1, 3].

Наследственные формы рака составляют 5-7% от общего числа злокачественных новообразований человека. Известно примерно 50 наследственных форм рака. К ним относятся опухоли у больных моногенно-наследуемыми синдромами, предрасполагающими к новообразованиям, и опухоли у лиц – носителей герминальных мутаций. Канцерогенез – многоступенчатый процесс накопления генетических изменений, приводящих к нарушениям регуляции ключевых клеточных функций, таких как пролиферация, дифференцировка, апоптоз, межклеточное взаимодействие, а также, вероятно, к неэффективному функционированию факторов противоопухолевого иммунитета. Только совокупность таких изменений, приобретаемая, как правило, в результате довольно длительной эволюции неопластических клонов, в ходе которой происходит отбор клеток с необходимыми признаками, может обеспечить развитие злокачественного новообразования [12]. Вероятность развития в одной клетке нескольких генетических изменений резко повышается при нарушениях работы систем, контролирующей целостность генома. Поэтому мутации, ведущие к генетической нестабильности, также являются неотъемлемым этапом опухолевой прогрессии. Более того, некоторые врожденные дефекты систем генетического контроля

являются фактором, предопределяющим неизбежное возникновение новообразования, поскольку они увеличивают вероятность накопления совокупности изменений, необходимых для образования опухоли [7].

За два последние десятилетия было открыто около сотни потенциальных онкогенов и около двух десятков опухолевых супрессоров. Выявлены особенности экспрессии онкогенов и опухолевых супрессоров, типичные для тех или иных форм новообразований человека, в том числе высокоспецифичные, используемые в настоящее время в диагностике [1, 5, 6, 7, 8] (таблица 1).

Люди с наследственно детерминированной предрасположенностью к новообразованиям составляют около 1% от всего населения [7]. Это значит, что, например, в одной только Гродненской области с населением 1 млн. 106,5 тысяч человек проживают более 11 тысяч лиц с повышенным риском заболевания наследственными формами рака. Выявление таких людей позволит проводить целенаправленные профилактические мероприятия, диагностировать опухоли на ранних этапах и эффективно их лечить.

Статистический анализ данных онкологического регистра продемонстрировал, что в Гродненской области за последние годы диагностировано 592 случая онкопатологии с высокой вероятностью возникшей в результате наличия у больных наследственной предрасположенности (в 72,8% случаев – у женщин). Об этом свидетельствует первично-множественная локализация опухолей и возраст возникновения заболевания до 30 лет. Наиболее частой онкологической патологией у женщин являются опухоли молочной железы и половой сферы. Доля наследственного рака молочной железы (РМЖ) и рака яичников (РЯ), по оценкам различных авторов, составляет от 5 до 15% от всех случаев этих заболеваний. У 50% больных наследственными формами РМЖ и РЯ заболевание связано с мутациями в генах опухолевых супрессоров BRCA1 и/или BRCA2 [10, 13]. Таким образом, мутации этих генов могут быть ответственны за 7% от всех случаев РМЖ и 10% – РЯ.

Наследственный РМЖ входит в состав многих наследственных синдромов. В 60-70% случаев от всего наслед-

Таблица 1 – Некоторые изменения протоонкогенов, опухолевых супрессоров и мутаторных генов, играющие роль в этиологии рака молочной железы, яичника и толстого кишечника человека

Ген	Функция белка	Характер изменений	Новообразования
ERBB2 (HER2)	рецепторная тирозинкиназа	амплификация и/или гиперэкспрессия гена	рак молочной железы
SRC	нерецепторная тирозинкиназа	мутации, отменяющие негативную регуляцию активности	часть опухолей толстого кишечника на поздних стадиях
K-RAS, N-RAS, H-RAS	передают митогенные сигналы, регулируют морфогенетические реакции	активирующие мутации	до 80% случаев рака поджелудочной железы и 30% различных солидных опухолей
PRAD1/циклин D1	регулирует клеточный цикл	амплификация и/или гиперэкспрессия гена	рак молочной и слюнных желез
CTNNB1/ β -катенин	Транскрипционный фактор, регулирует циклин D1, участвует в образовании межклеточных контактов	мутации, увеличивающие количество несвязанного β -катенина	наследственный аденоматозный полипоз толстой кишки, многие спорадические опухоли
p53	регулирует клеточный цикл, апоптоз, репарацию ДНК; поддерживает целостность генома	более чем 90% мутаций – миссенс-мутации,	обнаруживаются в 50-60% более чем 50 различных типов опухолей, при синдроме Ли-Фраумени
TbR-II	рецептор второго типа для TGF- β	инактивирующие мутации	наследственный и спорадический рак толстой кишки
SMAD2, SMAD3	передают сигнал от активированных рецепторов TGF- β	инактивирующие мутации	рак толстой кишки, легкого, поджелудочной железы
SMAD4/ DPC4	Транскрипционный фактор, опосредует действие TGF- β	инактивирующие мутации	ювенильный гамартоматозный полипоз желудка и кишечника; различные спорадические опухоли
CDH1/Е-кадхерин	участвует в межклеточных контактах, регулирует активность β -катенина	инактивирующие мутации	наследственный рак желудка и многие формы спорадических опухолей
APC	мешает образованию транскрипционных комплексов β -катенин / Tcf	инактивирующие мутации	Наследственный аденоматозный полипоз и спорадические опухоли толстой кишки
PTEN/ MMAC1	стимулирует апоптоз, ингибирует входа в S-фазу клеточного цикла	инактивирующие мутации	болезнь Коудена, многие спорадические опухоли
CHK2	активирует p53 и BRCA1 при повреждениях ДНК	инактивирующие мутации	синдром Ли-Фраумени, мелкоклеточный рак легкого
BRCA1	регулирует факторы транскрипции, участвует в репарации ДНК	инактивирующие миссенс-мутации	Наследственные опухоли молочной железы и яичников
BRCA2	модулирует транскрипцию генов, участвует в репарации ДНК	инактивирующие миссенс-мутации	Наследственный РМЖ (в том числе у мужчин) и яичников
MSH2 и 6, MLH1, PMS1 и 2	репарация неспаренных участков ДНК (mismatch repair)	инактивирующие мутации	Неполипозный рак толстой кишки, эндометрия и яичников.

ственного рака встречается собственно синдром наследственного РМЖ, когда опухоли возникают из поколения в поколение в одной семье. Несколько реже в семьях описывается синдром сочетания РМЖ и РЯ (15-20%). При этом опухолевые поражения могут возникать как у одного человека, так и разных членов семьи [15]. Установлены следующие клинические особенности РМЖ у женщин при наличии генетической предрасположенности, связанной с носительством мутаций в генах BRCA1 и BRCA2:

- вероятность развития РМЖ в течение жизни 85-95%;
- средний возраст возникновения при мутациях BRCA1 – 35-39 лет, BRCA2 – 40-50 (для спорадического – 60 лет);
- склонность к пролиферативным доброкачественным изменениям;
- опухолевые клетки не экспрессируют эстроген-прогестероновые рецепторы, характерен агрессивный быстрый рост и низкий уровень дифференцировки опухолевых клеток;
- при мутациях в гене BRCA2 тамоксифен эффективен в 62% случаев;
- с увеличением количества беременностей и родов, увеличивается вероятность возникновения РМЖ,

- вероятность развития рака во второй железе при мутациях BRCA1 составляет 64%, BRCA2 – 58% (для спорадического РМЖ – 4-5%) [11, 14].

Эти обстоятельства диктуют необходимость внедрения в клиническую практику молекулярно-генетических методов диагностики наследственной предрасположенности к РМЖ и другим формам злокачественных новообразований, и разработки мероприятий, направленных на выявление рака на самых ранних стадиях и своевременное лечение предраковых заболеваний. С этой целью в УОЗ «Гродненская областная клиническая больница» создан Центр диагностики наследственных опухолей, основными задачами которого являются:

- госпитальный скрининг: изучение родословной и выявление клинических признаков наличия наследственных опухолей у лиц, обратившихся за помощью в областной онкологический диспансер;
- анализ данных онкологического регистра: выявление больных, у которых опухоли с высокой вероятностью возникли в результате наличия наследственной предрасположенности;
- популяционный скрининг: анкетирование лиц, подозрительных на наличие наследственной предрасположенности и составление их родословной;

- хранение и анализ накапливаемой информации: создание базы данных для хранения родословных, полученных в ходе популяционного и госпитального скрининга и их анализ с целью расчета риска развития опухолей у родственников пациентов с онкологическими заболеваниями;

- лабораторная диагностика: проведение молекулярно-генетических, иммунологических и иммуногистохимических исследований больным, у которых определена высокая вероятность наличия наследственной предрасположенности, и их родственникам, имеющим высокий риск развития опухолей;

- диспансерный учет: организация и проведение диспансерного учета родственников онкологических больных, для которых рассчитан высокий риск возникновения опухолей (группа высокого риска развития опухолей);

- инструментальная диагностика: обследование родственников из группы высокого риска развития опухолей с использованием УЗИ, КТ, эндоскопических методов и т.д. с целью ранней диагностики опухолей;

- учебно-методическая работа: издание руководств и пособий, чтение лекций, проведение конференций для врачей различных специальностей и студентов медицинских университетов о диагностике наследственной предрасположенности рака и его профилактике;

- просветительская работа: информирование население о факторах, способствующих возникновению опухолей и мерах профилактики путем разработки и издания популярных брошюр и статей, выступления с лекциями непосредственно перед населением и с помощью средств массовой информации.

При разработке критериев формирования группы высокого риска развития опухолей за основу был взят приказ МЗ РБ от 27.12.2007 г. №1018 «Об онкогенетическом консультировании». В приказе указан контингент, относящийся к группе высокого риска возникновения РМЖ. Это:

I. Кровные родственники больных онкологическими заболеваниями – носителей герминальных мутаций, предрасполагающих к новообразованиям.

II. Кровные родственники больных онкологическими заболеваниями, когда имеется один или более из следующих признаков:

- РМЖ развился у больного в возрасте менее 50 лет;
- два родственника первой степени родства страдают РМЖ;

- хотя бы один родственник первой степени родства страдает РМЖ и РЯ одновременно;

- сочетание в семейном анамнезе РМЖ с раком грудной железы у мужчин;

- РМЖ и РЯ в любом возрасте у женщин рода Ashkenazi Sewish (лиц еврейской национальности, выходцев из Европы);

- один или более случаев РЯ (рака маточной трубы) по отцовской или материнской линии;

- один случай РЯ в семейном анамнезе (пациентка из Ashkenazi Sewish).

По данным онкологического регистра, в Гродненской области РМЖ в возрасте до 50 лет был диагностирован у 1503 женщин – это 48,9% от числа всех живых, состоящих на учете по поводу РМЖ. Сочетание РМЖ и РЯ выявлено у 287 больных, из которых 221 в возрасте до 50 лет. По отношению к общему количеству живых, страдающих РМЖ, это составляет 9,4% и 7,2%, соответственно. Рак грудной железы был диагностирован у 13 мужчин. Таким образом, использование только 3 из 7 предложен-

ных критериев приводит к формированию группы больных, подозрительных на наличие наследственной формы рака, численностью более полутора тысяч человек. Учитывая стоимость и трудоемкость генетического исследования, представляется нереальным проведение его в такой большой группе, тем более, что, если даже каждый больной имеет только одного родственника первой степени родства – то контингент, нуждающийся в обследовании, удвоится. Выполненный нами анализ статистических данных позволил рекомендовать следующие критерии отбора больных и их здоровых родственников для проведения генетического обследования:

- больные РМЖ с двойной или множественной локализацией опухолей, поставленные на учет в возрасте до 30 лет (таких в областном онкологическом регистре 157 человек) и их родственники первой степени родства;

- два родственника первой степени родства страдают РМЖ;

- сочетание в семейном анамнезе РМЖ с раком грудной железы у мужчин.

Система диспансерного наблюдения за лицами, имеющими мутации генов BRCA, учитывая высокую вероятность развития у них РМЖ, должна включать наиболее информативные на современном этапе методики обследования и контроля, а кратность обследований должна быть достаточной для обеспечения полной гарантии выявления патологических изменений в ткани молочных желез на стадии дисплазии или рака *in situ*.

В плане диспансерного наблюдения за женщинами с выявленными мутациями генов BRCA можно рекомендовать следующие обследования:

- самообследование молочной железы с 18-летнего возраста ежемесячно;

- осмотр маммолога с 25-летнего возраста 1 раз в 6 месяцев;

- маммография (МРТ молочных желез) с 25-летнего возраста 1 раз в год;

- УЗИ молочных желез 1 раз в год;

- клиническое обследование органов малого таза и трансвагинальное УЗИ с 25-летнего возраста 1 раз в 6 месяцев;

- определение СА-125, СА 15-3 с 25-летнего возраста 1 раз в 6 месяцев;

- иммунологическое исследование (CD3, 4, 8, 16, 19, 25, 64, 95, DR, CD119, CDw121b, CD115, CD116) при первом обращении, затем 1 раз в 6 месяцев при обнаружении образований в молочной железе;

- при обнаружении образований в молочной железе (узел): иммуногистохимическое исследование (ИГХ): Bcl-2, p53, циклин B1, циклин D1, CD-31, Laminin, p21ras, Beta2-микроглобулин, CD1a, CD74, CD8, CD68, CD74, рецепторы к эстрогену и прогестерону, HER 2, E-кадхерин, V-катинин.

Статистическому анализу были подвергнуты данные о 1805 больных колоректальным раком (КРР), живых на конец 2007 года. Доля женщин из общего числа больных составляла 57,8% (1043 случая), в возрасте до 50 лет на учет были поставлены 789 человек, женщины из них – 63% (497 человек). Необходимо отметить, что по мере увеличения возраста при постановке на учет достоверно ($P < 0,01$) в структуре больных КРР увеличивалось количество мужчин. Так, если среди больных до 30 лет количество мужчин не превышало 34%, то в возрасте 50 лет и старше доля поставленных на учет мужчин составляла 44,7%.

Примерно у 25% больных раком толстой кишки отягощен семейный анамнез. Как было продемонстрирова-

но в таблице 1, в этиологии опухолевого поражения кишечника могут играть роль мутации, гиперэкспрессия, транслокации самых разнообразных генов [2]. Наследственные синдромы, сопряженные с высоким риском рака толстой кишки, можно разделить на две группы: хорошо изученный, но редко встречающийся аденоматозный полипоз толстой кишки и хуже изученный, но более частый синдром Линча, или наследственный рак толстой кишки без полипоза [9].

Основным критерием отбора пациентов с КРР для анализа ДНК с целью выявления наследственной предрасположенности (выявление мутаций генов BRCA1, BRCA2, MSH2, MSH6, MLH1, PMS1, PMS2) является возраст на момент постановки диагноза менее 50 лет, но, поскольку на учете в областном онкологическом диспансере состоит 789 таких больных (43,7% от числа состоящих на учете по поводу КРР), вводятся дополнительные критерии отбора:

- наличие у пациента синхронного или метасинхронного КРР и ассоциированных с ним опухолей в любом возрасте (в областном онкологическом регистре – 43 случая, наиболее часто встречались ассоциации с опухолями желудка – 10 случаев, тела матки – 14 и предстательной железы – 12);

- наличие у пациента патологических признаков высокой микросателлитной нестабильности, Crohn's-подобной лимфоцитарной реакции, мультицентрического характера роста, установленных в возрасте до 60 лет;

- КРР и ассоциированные с ним опухоли (рак эндометрия, желудка, яичников, поджелудочной железы, уретры и почечных лоханок, желчных протоков, мозга, слюнных желез, аденомы и кератоакантомы, карциномы), диагностированные по крайней мере у одного родственника 1-й степени родства в возрасте моложе 50 лет;

- КРР или ассоциированные с ним опухоли, диагностированные в любом возрасте у 2-х родственников 1-й или 2-й степени родства.

В круг обследуемых будут включены родственники первой степени родства этих больных. Риск рака толстой кишки у них повышен в 1,75 раза, а если возраст больного родственника на момент постановки диагноза был менее 60 лет, риск еще выше. С целью выявления наследственной предрасположенности лица из группы высокого риска развития КРР будут обследованы на наличие мутаций генов BRCA1, BRCA2, MSH2, MSH6, MLH1, PMS1, PMS2.

Целесообразность взятия на учет и проведения регулярных обследований родственников больных КРР, имеющих наследственную предрасположенность, объясняется тем, что при раннем выявлении небольшой локализованной опухоли шансы на излечение возрастают.

Какой-то единой общепринятой методики проведения такого рода обследований с доказанной высокой эффективностью не существует. Американское общество по борьбе с раком, например, рекомендует в отсутствие факторов риска рака толстой кишки проводить пальцевое ректальное исследование ежегодно, начиная с 40 лет, экспресс-анализ на скрытую кровь ежегодно, начиная с 50 лет, и ректороманоскопию (предпочтительно гибким эндоскопом) каждые 3-5 лет, начиная с 50 лет. Основным методом обследования при этом является ректороманоскопия, так как более 60% опухолей расположены в прямой и сигмовидной кишке. В исследованиях «случай-контроль» показано, что массовые обследования с применением ректороманоскопии приводят к снижению летальности от рака прямой и сигмовидной кишки. Однако в последние несколько десятилетий наблюдается неук-

лонное увеличение частоты опухолей нисходящей ободочной кишки, в связи с чем более перспективным методом представляется колоноскопия, позволяющая осмотреть толстую кишку вглубь на 60 см. Следует только отметить, что эффективность колоноскопии как метода массовых обследований пока не изучалась.

Перспективным, с нашей точки зрения, методом ранней диагностики КРР у пациентов с наличием генных мутаций может стать колоноскопия в режиме фотодинамической диагностики. Требуется дальнейшего изучения и возможность использования с этой целью спиральной компьютерной томографии, а также молекулярно-генетического метода, основанного на выявлении протоонкогена RAS в ДНК, выделенной из кала обследуемых.

Таким образом, лицам с высоким риском наследственного КРР мы предлагаем следующий набор обследований, который способен обеспечить диагностику неопластического процесса на стадии дисплазии или раннего рака:

- определение опухолевых маркеров РЭА (СЕА), СА 19-9 – 1 раз в 6 месяцев;

- колоно-эндоскопия в том числе в режиме фотодинамической диагностики – 1 раз в 6 месяцев;

- УЗИ (органов брюшной полости и малого таза у женщин), УЗИ молочной железы – ежегодно;

- иммунологическое исследование (CD3, 4, 8, 16, 19, 25, 64, 95, DR, CD119, CDw121b, CD115, CD116 – 1 раз в 6 месяцев;

- при обнаружении образований в (полип, изменение окраски слизистой): иммуногистохимическое исследование: Bcl-2, p53, циклин B1, циклин D1, CD-31, Laminin, p21ras, β2-микроглобулин, CD1a, CD74, CD8, CD68, CD74, рецепторы к эстрогену и прогестерону, HER 2, Е-кадгерин, В-катинин.

Литература

1. Диагностика рака молочной железы / Под ред. В.А. Хайленко, Д.В. Комова, В.Н. Богатырева. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2005. – 240 с.
2. Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза. Биохимия, 2000, т.65. – С. 5-33.
3. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. под ред. М. И. Давыдова, Е. А. Аксель / Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2006, т. 17, №3 (прил. 1).
4. Bolis G. EMA/CO regimen in high-risk gestational trophoblastic tumor (GT). Gynecol Oncol 1988, v. 31. – P. 439-447.
5. Collins F.S. BRCA1. Lots of mutations, lots of dilemmas. N Engl J Med, 1996, v. 334. – P. 186-199.
6. Elkahoun A.G. Molecular cytogenetic characterization and physical mapping of 12g13-15 amplification in human cancers. Genes Chromosom Cancer, 1996, v. 17. – P 205-212.
7. Fearon E.R., Cho K.R. The molecular biology of cancer, in Principles and Practice of Medical Genetics, AE Emery, DL Rimoin (eds). New York, Churchill Livingstone, 1996, chap. 20. – 573 p.
8. Heim S., Mitelman F. Cancer Cytogenetics, 2ed. New York, Wiley, 1995, 437 p.
9. Kolodner R.D., Marsischky G.T. Eukaryotic DNA mismatch repair. Curr. Opin.Genet. Dev., 1999, N 9. – P. 89-96.
10. Miki, Y., et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science, 1994, v. 266. P. 66-71.
11. Nicoletto M.O., Donach M., De Nicolo A., et al. BRCA-1 and BRCA-2 mutations as prognostic factors in clinical practice and genetic counselling. Cancer Treat Rev. 2001, v. 27. – N 5. – P. 295-304.
12. Vogelstein B, Kinzler K.W: The multistep nature of cancer. Trends Genet 1993, N 9. – P. 138-152.
13. Wang Q., Zhang H., Fishel R., Greene M.I. BRCA1 and cell signaling. Oncogene, 2000, v. 19. – P. 6152-6158.
14. Welsh P.A., King M.C. BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer. Hum. Mol.Genet., 2001, v. 10. – P. 705-713.
15. Zheng L., Li S., Boyer T.G., Lee W.H. Lessons learned from BRCA1 and BRCA2. Oncogene, 2000, v. 19. P. 6159-6175.

Поступила 09.04.08